

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



REC'D 11 JUL 2003
WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 26 098.2
Anmeldetag: 12. Juni 2002
Anmelder/Inhaber: Dipl.-Chem. Jörg Martin D o r m a n n,
Blaustein/DE
Bezeichnung: Wirkstoff-Trägersystem
IPC: A 61 K 47/06

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. Juni 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
 Im Auftrag

Wohner

Wohner

**PRIORITY
DOCUMENT**
 SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
 COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Dormann, Jörg Martin

Wirkstoff-Trägersystem

Die Erfindung betrifft ein Wirkstoff-Trägersystem, bei dem Träger aus der Gruppe der Calixarene oder Resorcinarene ausgewählt werden. Diese makromolekularen Träger dienen zum einen dem Transport dieses Wirkstoffs an den Wirkort und zum andern der dortigen in bezug auf Dosis und Zeitraum definierten Freisetzung. Durch gezielte chemische Veränderung des Trägers können sowohl Metabolismus, Kinetik sowie Freisetzungsmechanismus gesteuert werden.

5

10

15

20

Die lokale Anwendung von Wirkstoffen und deren Optimierung spielt seit Jahren in der pharmazeutischen Forschung eine große Rolle. Dabei stehen die pharmakokinetischen Gesichtspunkte wie der Transport, die Verteilung und die Freisetzung des Wirkstoffes im Vordergrund. Aus dem Stand der Technik bekannte Lösungswege basierten bislang darauf, daß der Wirkstoff entsprechend den pharmakokinetischen Voraussetzungen

derivatisiert wurde. Ein weiterer Ansatzpunkt beruhte darauf, daß die Galenik des Arzneimittels für die jeweilige Applikationsform optimiert wurde.

Ebenso wurden bislang Trägersysteme verwendet, mit denen der Transport des Wirkstoffs an den gewünschten Wirkort ermöglicht wird. Hierbei sind einige wichtige Gesichtspunkte zu berücksichtigen:

1. Die Wirkstoffaufnahme (Resorption):

Hierbei spielen Substanzeigenschaften (wie z.B. Wasserlöslichkeit, Lipophilie, Molekülgröße, Säure- oder Basecharakter, die Galenik) und die Wechselwirkungen mit anderen Substanzen (synergistisch oder antagonistisch) eine wesentliche Rolle.

2. Die Verteilung (Distribution):

Hierfür stehen Faktoren wie die Pharmakokinetik sowie die Membrangängigkeit (z.B. durch Diffusion, Filtration, Carrier-vermittelter Transport oder vesikulärer Transport) im Vordergrund.

3. Die Speicherung (Bindung).

4. Die Elimination:

Hierbei geht es vor allem um den metabolischen Abbau der Substanzen.

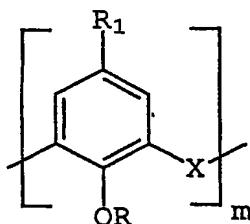
Eine zufriedenstellende Lösung all dieser Gesichtspunkte für ein Trägersystem konnte bisher jedoch nicht erreicht werden.

Ausgehend hiervon war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Wirkstoff-Trägersystem bereitzustellen, das die Nachteile des Standes der Technik beseitigt

und mit dem sowohl der Transport als auch die Freisetzung des Wirkstoffes gezielt gesteuert werden kann.

5 Diese Aufgabe wird durch das Wirkstoff-Trägersystem mit dem Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst. Die weiteren abhängigen Ansprüche zeigen vorteilhafte Weiterbildungen auf. In Anspruch 9 wird die Verwendung von Calixarenen bzw. Resorcinarenen als Trägersysteme für 10 Wirkstoffe beschrieben.

15 Erfindungsgemäß wird ein Wirkstoff-Trägersystem bereitgestellt, das aus mindestens einem Trägermolekül aus der Gruppe der Calixarene der allgemeinen Formel I



I

20 mit R = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin, Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 12 C-Atomen Aminosäuren, Zucker oder Kronenether,

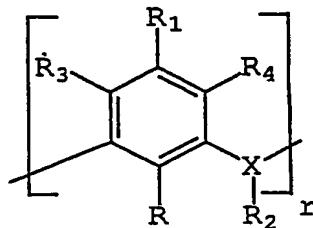
25 $R_1 = H, \text{Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin, Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 12 C-Atomen, Sulfonamide, Aminosäuren, Zucker, Kronenether, Cyclodextrine, Purinbasen, Pyrimidinbasen oder Azophenylfarbstoffe,}$

X = Methylen, S, O, N, P oder Si und

m = 4, 5, 6 oder 8, wobei die aromatischen Systeme Heteroatome aufweisen können, z.B. als Pyridin-Derivat,

und/oder der Resorcinarene der allgemeinen Formel II

5 II



mit R = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin, Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 12 C-Atomen oder Aminosäuren,

10 R₁ = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin, Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 12 C-Atomen, Sulfonamide, Aminosäuren, Zucker, Kronenether, Cyclodextrine, Purinbasen, Pyrimidinbasen oder Azophenylfarbstoffe,

15

R₂ = Alkyl oder Aryl,

X = Methylen, S, O, N, P oder Si,

r = 4, 5, 6 oder 8,

und

20 R₃ = Hydroxyl und R₄ = H

oder

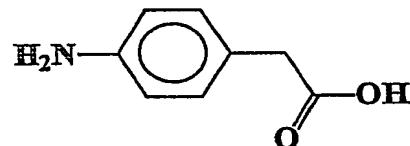
R₃ und R₄ = O, wobei R₃ und R₄ über Methylen, Ethylen oder Chinoxalin miteinander ver-

brückt sind,
wobei die aromatischen Systeme Heteroatome
aufweisen können, z.B. als Pyridin- oder Ox-
azol-Derivat,

5 sowie mindestens einem Wirkstoff.

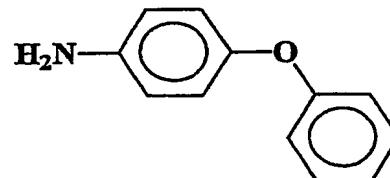
Als Azophenylfarbstoffe können die folgenden Verbin-
dungen verwendet werden:

10 4-Aminophenyllessigsäure



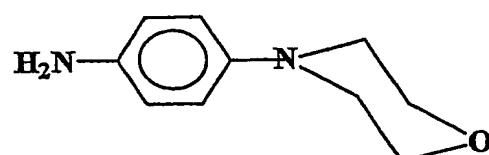
15

4-Phenoxyanilin



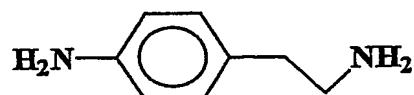
20

25 4-Morpholinoanilin



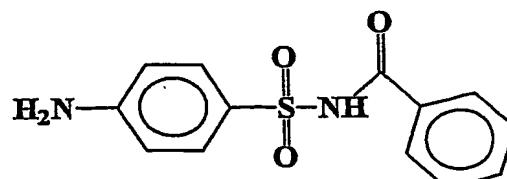
25

30 2-(4-Aminophenyl)ethylamin



35

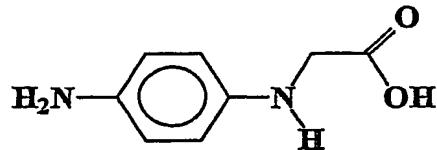
40 Sulfabenzamid



45

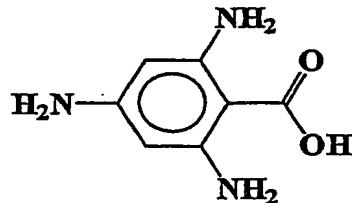
Amino-(4-aminophenyl)essigsäure (75176-85-1)

5



10

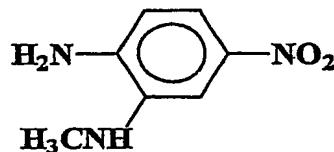
2,4,6-Triaminobenzoesäure



15

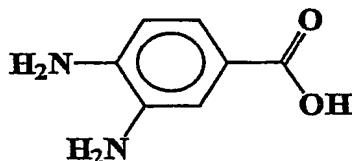
20

N-Methyl-4-nitro-1,2-phenylenediamin



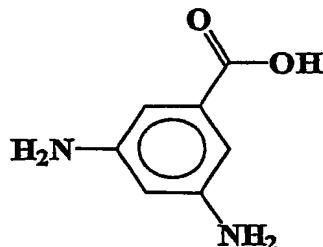
25

3,4-Diaminobenzoesäure



30

3,5-Diaminobenzoesäure

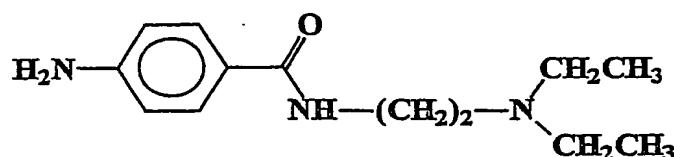


40

45

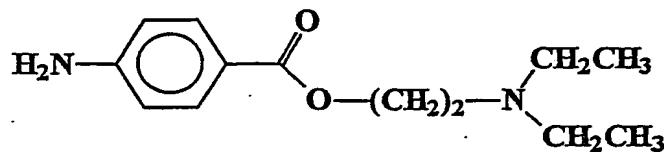
Procainamid Hydrochlorid

50



Procaine Hydrochlorid

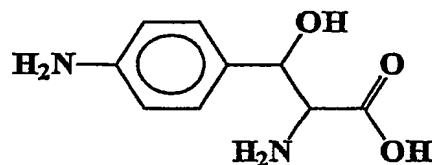
5



10

2-Amino-3-(4-aminophenyl)-3-hydroxypropionsäure

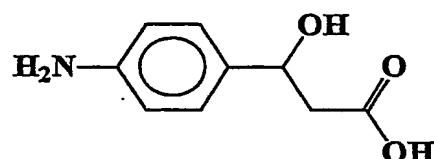
15



20

3-(4-Aminophenyl)-3-hydroxypropionsäure

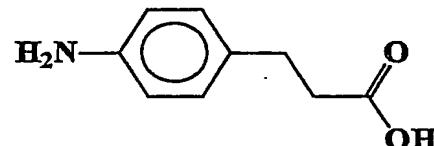
25



30

3-(4-Aminophenyl)propionsäure

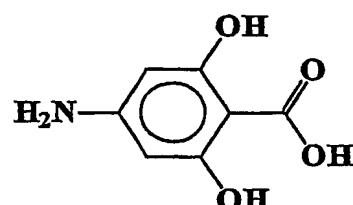
35



40

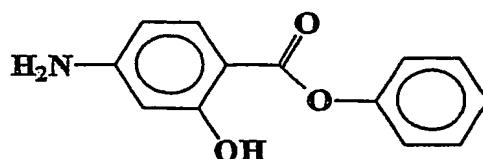
4-Amino-2,6-dihydroxybenzoësäure

45

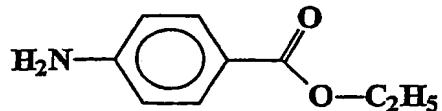


50

4-Aminosalicylsäure

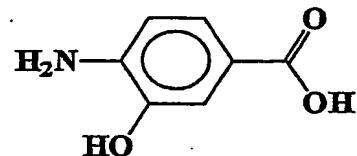


**Ethyl-p-aminobenzoat
(Benzocaine)**



四

4-Amino-3-hydroxybenzoësäure

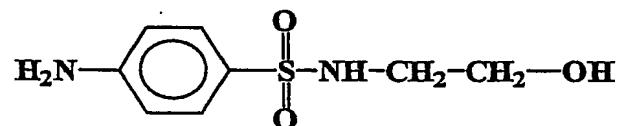


10

15

20

2-(4-Amino-phenylsulfonamido)ethanol



25

30

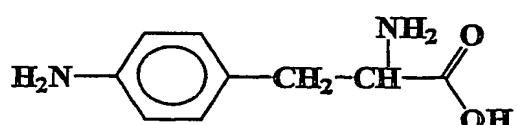
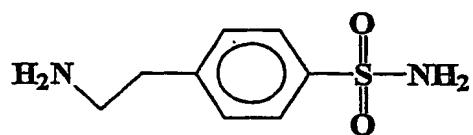
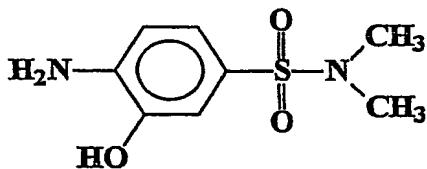
35

40

45

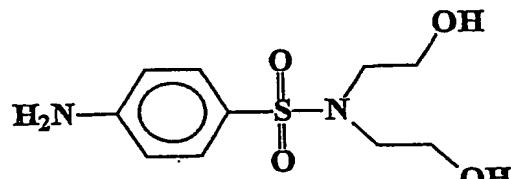
50

50



4-Amino-N,N-bis(2-hydroxyethyl)benzenesulfonamid

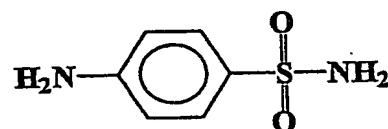
5



10

Sulfanilamid

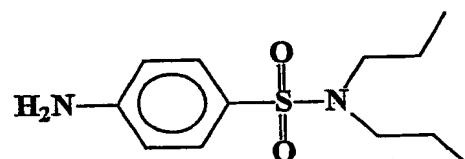
15



20

4-Amino-N,N-dipropylbenzenesulfonamid

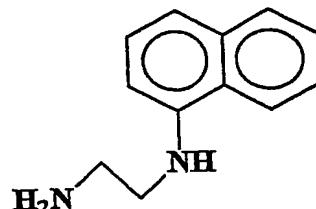
25



30

N-(1-Naphthyl)ethylendiamin Dihydrochlorid

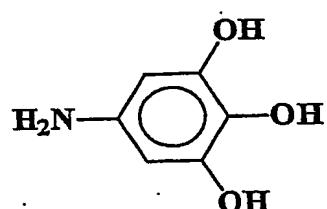
35



40

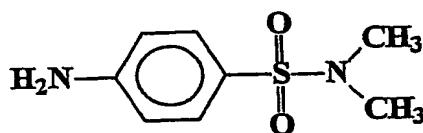
5-Aminopyrogallol

45



50

4-Amino-N,N-dimethylbenzenesulfonamid



5 Besonderheit der erfindungsgemäßen Lösung ist es, daß nicht der Wirkstoff, sondern das synthetische Träger-
system derart modifiziert wird, daß der Wirkstoff zu jedem gewünschten Wirkort transportiert und dort hin-
sichtlich Dosis und Zeitraum freigesetzt werden kann.

10 So kann die Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs durch Einführung funktioneller Gruppen, wie z.B. Sulfonsäure-,
Carbonsäure-, alkoholische und Amin-Gruppen erhöht werden.

15 Vorzugsweise ist das Trägersystem derart modifiziert, daß dieses einen Metaboliten zweiter Ordnung darstellt. Zur Modifizierung eignen sich hierzu besonders Sulfonsäure- oder Glucuronsäuregruppen. In diesem Fall liegt das Trägersystem als Metabolit zweiter Ordnung vor, so daß eine renale Ausscheidung desselben aus dem Körper möglich ist. Hierdurch können sehr kurze Verweilzeiten des Trägersystems im Körper realisiert werden. Werden dagegen lipophile Trägersysteme verwendet, so weisen diese eine deutlich höhere Verweildauer auf.

20 30 Ebenso kann das Trägersystem derart modifiziert werden, daß eine gezielte Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Trägersystem möglich ist. Dadurch kann die Freisetzung zeitlich so gestaltet werden, daß die gesamte Zeitskala von einer sofortigen Freisetzung der gesamten Wirkstoffmenge bis hin zu einer langanhaltenden kontinuierlichen Freisetzung möglich ist. Die Modifizierungsmöglichkeiten für die Steuerung der Freisetzung sind dabei:

35 1) die physikalisch-chemisch aktive Steuerung über die Art und Stärke der Wechselwirkung zwischen Wirkstoff und Carrier,

2) die physikalisch-chemisch induzierte Steuerung durch Aufhebung von Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Carrier, z.B. durch pH-Änderung,

5 3) die passive Steuerung durch Aufhebung von Wechselwirkung zwischen einzelnen Modulen bei Multikomponentencarriern, sogenannten Kapseln oder Käfigen und

10 4) die metabolische Steuerung über den teilweisen metabolischen Abbau des Trägersystems.

15 Ein besonderer Vorteil des Trägers beruht darauf, daß dieser enzymatisch zersetzbar ist, z.B. durch Aldolase, Ketolasen, Esterasen und Cytochrom P 450 und daß bei gleichzeitig der Wirkstoff freigesetzt werden kann.

20 Für den enzymatischen Abbau stehen dabei drei unterschiedliche Typen für den Abbau zur Verfügung.

30 Beim Typ A ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R = Alkyl, Aryl, Alkoxy oder Aryloxy und X = Methylen kommt es zur Spaltung der Bindung zwischen aromatischem System und dem Rest OR. Durch die Abspaltung wird die eingefrorene Cone-Konformation aufgelöst, wodurch es zur Freisetzung des Wirkstoffs kommt. Man nennt dies auch Flip-off-Mechanismus. Die Bindungen werden insbesondere durch Cytochrom P 450 angegriffen, der Abbau ist sterisch nicht gehemmt und erfolgt schnell.

35 Beim Typ B ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit X = S, P, N, Si kommt es zur enzymatischen Spaltung der Thiolbindung, wodurch eine Ringöffnung des Calixarens bzw. Resorcinarens erfolgt,

die die Freisetzung des Wirkstoffs ermöglicht.

Der Typ C bezieht sich alleine auf Resorcinarene. Bei verbrückten Verbindungen diesen Typs spricht man auch von sog. „Cavitands“. Aufgrund der im Vergleich zu den kelchförmigen Calixarenen tassenförmigen Struktur der Resorcinarene wird bei diesen durch eine über die Einheit X erfolgende weitere Brückenbindung die tasenförmige Struktur in eine kelchförmige Struktur überführt, die den Einschluß des Wirkstoffs ermöglicht. Durch enzymatische Spaltung an X kann diese Brückenstruktur aufgelöst werden, wodurch das Resorcinaren wieder in die tassenförmige Struktur übergeht, die die Freisetzung des Wirkstoffs ermöglicht.

Eine weitere vorteilhafte Weiterbildung sieht vor, daß der Träger mittels eines enzymatisch abbaubaren Linkers modifiziert ist und damit als Prodrug vorliegt.

Als weitere Alternative kann der Träger mit rezeptoranalogen Gruppen modifiziert sein, die endozytostatisch abbaubar sind. Hier sind insbesondere Aminosäuren- und Zuckерmodifikationen zu nennen. Eine Optimierung auf den jeweiligen Rezeptor ist grundsätzlich möglich.

Vorzugsweise wird der Wirkstoff kovalent an den Träger gebunden. Ebenso ist es aber auch möglich, daß der Wirkstoff über einen Spacer an den Träger gebunden ist. Als Spacer dienen insbesondere Peptid- und Nucleotid-Spacer, welche enzymatisch gezielt abbaubar sind.

Als besondere Vorteile des Wirkstoff-Trägersystems ist zum einen anzusehen, daß man sich bei der Her-

stellung auf wenige zentrale Wirkstoffe, welche geringe oder keine Nebenwirkungen haben, beschränken kann. Dies führt zum einen zu einer Kostenreduktion, zum anderen ist eine Verringerung der Anzahl der Wirkstoffe auch aus medizinischer Sicht hinsichtlich der Vermeidung bzw. Unterdrückung von Nebenwirkungen von Vorteil. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß der Träger hinsichtlich des jeweiligen Wirkortes gezielt optimiert werden kann, da die Funktionalisierung der vorliegenden Verbindungen in einfacher Weise möglich ist. In gleicher Weise lassen sich die Pharmakokinetik und der metabolistische Abbau auf einfache Weise steuern.

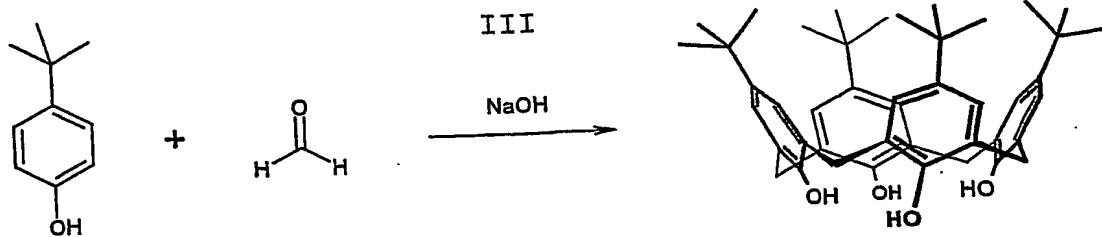
Anhand der nachfolgenden Beispiele soll der erfundungsgemäße Gegenstand näher erläutert werden, ohne diesen auf die genannten Ausführungsbeispiele zu beschränken.

20

Beispiel 1

Darstellung von *p*-tert-Butylcalix[4]aren

Die Darstellung erfolgt nach dem in Formel III dargestellten Reaktionsschema:



Folgende Verbindungen wurden für die Synthese eingesetzt:

	p-tert-Butylphenol	(1,332 mol)	200 g
	Formalin-Lösung (37%ig in H ₂ O)	(1,66 mol)	125 ml
5	Natriumhydroxid	(60 mmol)	2,4 g
			8 ml
	Wasser		2 l
	Diphenylether		3 l
	Ethylacetat		

Essigsäure, Wasser und Aceton zum Waschen.

10 In einem 4-l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Wasserabscheider, Rückflußkühler sowie einer Gas-Ein- und Auslassvorrichtung wird die Mischung aus p-tert-Butylphenol, Formalin-Lösung und wässriger Natriumhydroxid-Lösung 20 Minuten bei Raumtemperatur kräftig gerührt, bis das weiße Gemisch eine homogen-breiige Konsistenz hat. Dann wird mithilfe eines Heizbads auf 120°C erwärmt. Während des Erwärmens wird ein Stickstoff-Strom durch die Apparatur geblasen, um das Abscheiden des Wassers zu beschleunigen. Nach kurzer Zeit erkennt man eine leichte Gelbfärbung des Reaktionsgemisches. Nach ca. 1 Stunde schäumt das immer zäher werdende Gemisch auf, so dass der halbe Kolben gefüllt ist. Nach einer weiteren Stunde Heizen bei 120°C unter einem schwachen Stickstoff-Strom ist der inzwischen beige Kolbeninhalt glasartig erstarrt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und nimmt den Kolbeninhalt in Diphenylether auf und röhrt erneut bei 80°C, bis der Rückstand vollständig gelöst ist. Die Temperatur wird auf 160°C erhöht und wieder ein starker Stickstoff-Strom durch die Apparatur geblasen, um das Wasser vollständig auszu-treiben. Dabei ändert

15

20

25

30

sich die Farbe des Reaktionsgemisches von beige nach schwarz. Wenn sich kaum noch Wasser abscheidet, wird das Heizbad durch einen Heizpilz und der Wasserabscheider durch einen Intensivkühler ersetzt und das Reaktionsgemisch für 4 Stunden unter Rückfluß (260°C) und schwachem Stickstoff-Strom erhitzt. Danach wird der Kolbeninhalt auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 2,5 l Ethylacetat versetzt und über Nacht gerührt. Es fällt ein brauner Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Ethylacetat nachgewaschen wird. Das hell-braune Rohprodukt wird nacheinander mit 500 ml Essigsäure (30%), zweimal mit 500 ml Wasser und einmal mit 100 ml Aceton gewaschen. Der Rückstand wird in 1 l Toluol 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgesaugt, mit Aceton gewaschen und am Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Produkt ist weiß und feinpulvrig.

Die Ausbeute betrug 71,8 g (68% d. Lit.).

Folgende analytische Kenndaten konnten bestimmt werden:

IR (KBr, RT):

3130 (ν_{OH}); 3052, 3023 (ν_{Aryl-H}); 2961, 2905, 2869
(ν_{CH_2}); 1605 ($\nu_{C=C}$); 1481 (δ_{CH_2}).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

10,33 (s, 4H, Ar-OH); 7,05 (s, 8H, Ar-H); 4,26
und 3,49 (d, 8H, Ar- CH_2 -Ar); 1,21 (s, 36H, CH_3).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

146,67 (C-OH); 144,38 (C-t-Butyl); 127,69 (Car-CH₂-); 125,93 (Car-H); 60,39 (C-CH₃); 34,00 (Ar-CH₂-Ar); 31,40 (CH₃).

5

MS (negatives FAB):

m/e = 647 [M-H]⁻ (berechnet für C₄₄H₅₆O₄: M = 648,9 g/mol)

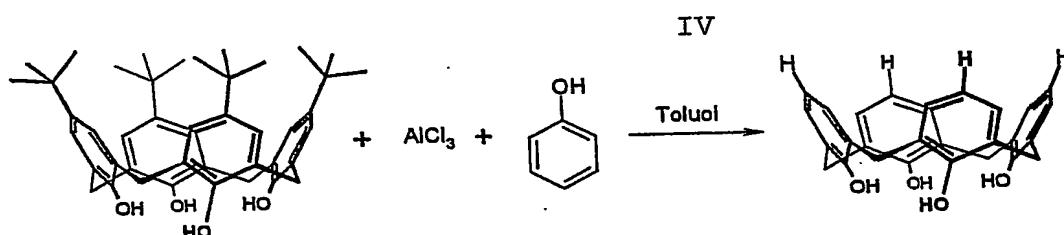
10

Beispiel 2

Darstellung von Calix[4]aren

15

Die Darstellung erfolgt nach dem in Formel IV dargestellten Reaktionsschema:



Folgende Ausgangsverbindungen wurden eingesetzt:

p-tert-Butylcalix[4]aren	(100 mmol)	65 g
AlCl ₃ (wasserfrei)	(530 mmol)	71 g
Phenol (trocken)	(466 mmol)	44 g
Toluol (absolut)		900 ml
1 N Salzsäure		1,8 l

25

Natriumsulfat zum Trocknen.

Ein 2-l-Dreihalskolben, ausgerüstet mit Gas-Ein- und -Ausleitungsvorrichtung und einem Trockenrohr, wird ausgeheizt, mehrmals evakuiert und mit Argon gespült.

Danach versetzt man Calix[4]aren mit Phenol unter Schutzgasatmosphäre. Man gibt unter Feuchtigkeits- ausschluß und starkem Rühren Toluol und Aluminium- trichlorid zu, wobei sich das Gemisch in eine braun- orange klare Lösung verwandelt. Der Kolbeninhalt wird 4 Stunden gerührt; dabei wird er immer trüber und es bildet sich ein beiger Niederschlag. Die Reaktion wird durch Zugabe von Salzsäure abgebrochen; die zwei entstandenen beigen Phasen über Nacht gerührt. Die inzwischen klaren Phasen werden danach getrennt und die organische Phase wird mit Wasser einmal ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat und der Zugabe von Methanol fällt das Rohprodukt in Form eines weißen, kristallinen Feststoffs aus. Dieser wird abgesaugt und in Methylenchlorid/Methanol umkristallisiert. Das Trocknen am Ölumpenvakuum liefert das weiße, feinpulvrige Produkt.

Die Ausbeute betrug 37,52 g (88,5 % d. Lit.).

Folgende analytische Kenndaten konnten bestimmt werden:

IR (KBr, RT):

3150 (ν_{OH}); 3092, 3054 ($\nu_{\text{Aryl-H}}$); 2931, 2866 (ν_{CH_2});
1608, 1593 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1466, 1448 (δ_{CH_2}).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS $\delta = 0$ ppm):

30 7,04 (d, 8H, Ar-H); 6,72 (t, 4H, Ar-H); 4,26 und
3,54 (br s, 8H, Ar- CH_2 -Ar);

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃ δ = 77 ppm mit TMS):
 148,77 (C-OH); 128,96 (C_{ar}-CH₂); 128,23 (C_{ar});
 122,22 (C_{ar}); 31,69 (Ar-CH₂)

5 MS (negatives FAB):

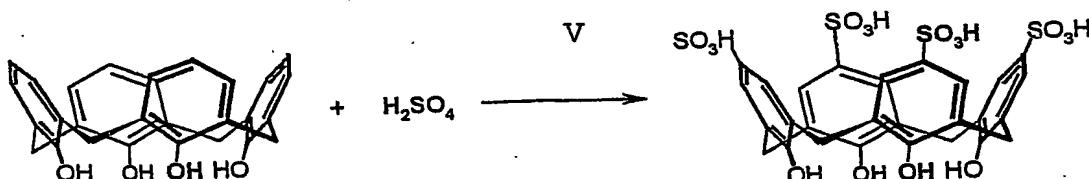
m/e=423 [M-H]⁻ (berechnet für C₂₈H₂₄O₄: M = 424,5 g/mol)

10 Nach der Zugabe von Salzsäure zum Abbruch der Reaktion ist es unbedingt erforderlich, das Reaktionsgemisch mehr als 6 Stunden kräftig zu röhren. Geschieht dies nicht, erhält man ein leicht verunreinigtes, gelb-grünliches Produkt. Bei der Verunreinigung handelt es sich um eine nicht näher charakterisierte 15 aluminium-organische Verbindung.

Beispiel 3

20 Darstellung 5,11,17,23-Tetrasulfonsäurecalix[4]aren

Die Darstellung erfolgt nach dem in Formel V dargestellten Reaktionsschema:



25 Folgende Ausgangsverbindungen wurden eingesetzt:

Calix[4]aren	(7 mmol)	3 g
Schwefelsäure (98%)		30 ml
Methanol, Ethylacetat.		

In einem 100-ml-Dreihalskolben mit Gas-Ein- und -Auslaßvorrichtung wird die Schwefelsäure auf einmal zum Calix[4]aren zugegeben. Die Apparatur wird mit Argon 5 gespült und das Reaktionsgemisch bei 80°C etwa 4 Stunden gerührt. Der Reaktionsverlauf wird durch Probeentnahme und Löslichkeitsüberprüfung in Wasser verfolgt. Ist das Gemisch ohne Rückstand in Wasser löslich, wird die Reaktion abgebrochen. Das Rohprodukt 10 wird mit einer Glasfritte (4 A) abgesaugt, in Methanol gelöst (um verbliebene Schwefelsäure zu entfernen) und mit Ethylacetat gefällt. Der weiße Niederschlag wird am Ölpumpenvakuum getrocknet.

15 Die Ausbeute betrug 4,25 g (68 % d. Lit.).

Folgende analytische Kenndaten konnten bestimmt werden:

20 IR (KBr, RT):

3372, 3224, 3125 (ν_{OH}); 1473, 1461 (δ_{CH_2}); 1171 (ν_{SO_2}).

¹H-NMR (400 MHz, D₂O δ = 4,65 ppm):

25 7,40 (s, 8H, Ar-H); 3,82 (br s, 8H, Ar-CH₂-Ar)

¹³C-NMR (400 MHz, D₂O, CH₃OH δ = 50,2 ppm):

153,29 (C-OH); 137,24 (C-SO₃H); 129,83 (C_{ar}-CH₂-); 128,03 (C_{ar}); 32,05 (C_{ar}-CH₂-C_{ar}).

MS (MALDI-TOF):

$m/e=767,1$ $[M+Na]^+$ (berechnet für $C_{28}H_{24}O_{16}S_4$:
 $M=744,8$ g/mol)

5

Beispiel 4

Die Absorption von oral zugeführten Wirkstoffen kann anhand deren Fähigkeit, den Gasroointestinaltrakt zu passieren, bestimmt werden. In Abhängigkeit von den molekularen Eigenschaften können Wirkstoffe entweder den transzellularen oder den parazellularen Weg wählen oder in wenigen Ausnahmefällen auch einem aktiven Transportmechanismus folgen. Bei den letzten Varianten, die üblicherweise in einem künstlichen Membran-
15 system nicht zugänglich sind, wurde im Rahmen dieser Untersuchung ein neues Testsystem (sog. PAMPORE-System) entwickelt, welches hydrophile Poren in der Lipid-Schicht aufweist. Das PAMPORE-System wurde von der Firma Pharmacelsus CRO in Saarbrücken entwickelt und geschützt. Die diesbezüglichen Untersuchungen
20 wurden daher von der Pharmacelsus CRO durchgeführt.

Komponenten, die den transzellulären Weg wählen, wurden anhand einer herkömmlichen künstlichen Membran ohne hydrophile Poren untersucht. Die Kombination dieser beiden Testsysteme erlaubt die Untersuchung der Permeabilität einer Vielzahl von Wirkstoffen unabhängig von der Art des Transports, die sie bevorzugen.
25

30 Sämtliche Wirkstoff-Trägersysteme wurden zunächst als 2,5 bzw. 5 mM Standardlösung im Ethanol oder Tris-

Puffer hergestellt. In einem weiteren Schritt wie auf einer Endkonzentration von 125 bzw. 250 μM im Tris-Puffer bei einem pH-Wert von 7,4 verdünnt. Die Diffusionsdauer durch die künstliche Membran betrug 16 Stunden. In der folgenden Tabelle 1 sind einzelne Calixarene als Wirkstoffträgersystem und deren Membrandurchdringungsfähigkeit aufgeführt.

5 Tabelle 1

Trägersystem	Standard	AMPORE	Membrandurchdringung (%)
Tetra[(dimethylamino-methyl)-calix[4]aren]	<10	94	
Tetrasulfonsäurecalix[4]aren	<15	100	
Hexasulfonsäurecalix[6]aren	0	100	
Tetramethyltetramethylresorcin[4]aren	<15	95	
p-tert-Butyltetraessigsäurecalix[4]aren	16	88	

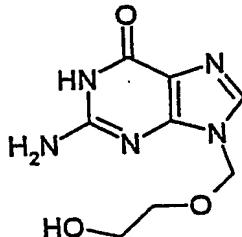
10 Anhand des AMPORE-Systems, nachdem hydrophile Poren in der Lipid-Schicht vorhanden sind, sind alle fünf Trägersysteme nahezu vollständig durch die Membran auf parazellulärem Weg hindurchgewandert. Auf der anderen Seite können die intakten Lipid-Membranen ohne hydrophile Poren durch die Trägersysteme nur in sehr geringem Umfang auf transzellulärem Weg passiert werden.

Beispiel 5

Modellsubstanz für die passive Freisetzung (ohne Enzyme, Typ I): Calix[4]aren-tetrasulfonsäure-Komplex mit Acyclovir (Formel VI)

5

VI



Aktivität:

10 Herpes simplex 1 > Herpes simplex 2 > Varicella Zoster; gegen Epstein Barr Virus nur *in vitro*, nicht aktive gegen CMV in erreichbaren Konzentrationen.

Pharmakokinetik:

15 Administration i.v. oder oral. Absorption im Magen-Darmtrakt nur 15-20%, mit grosser Variabilität. Für optimale Wirkung, 5 mal tägliche Administration notwendig. Elimination: primär über Nieren, $t/2$ bei Niereninsuffizienz verlängert (von 3 Stunden bei normaler Funktion auf 18 Stunden bei Anurie), Anpassung des Dosisintervalls (von 8 stdl. auf 12 stdl. auf 24 stdl.). Gute Verteilung im gesamten Körper, Liquor ca. 20-50% der Serumkonzentrationen.

20

Anwendung:

Herpes simplex

25 1. Mucokutane Herpes simplex Infektionen: Beschleu-

nigte Heilung der Läsionen, Virus-Ausscheidung, Symptome; insgesamt mässiger Benefit

2. Rezidivierende mucokutane Herpes-Infektionen:
Chron. suppressive Therapie reduziert Anfallsrate

5 3. Herpes simplex Keratitis (topisch und systemisch)

4. Herpes simplex Encephalitis: hohe Dosis

5. Neonatale Herpes Infektion

10 6. Varizella Zoster Infektionen: Schnellere Heilung (Symptome, Läsionen, Schmerzen), kein eindeutiger Effekt auf postherpetische Neuralgien (Effekt insgesamt marginal)

7. Bei immunosupprimierten Patienten (AIDS, Chemotherapie): Verhinderung von Dissemination, schnellere Heilung; i.v. Administration

15 Dieser Komplex wurde gewählt, da die Bioverfügbarkeit von Acyclovir relativ schlecht ist und mittels des Carriers deutlich verbessert werden soll. Auch eine Depotwirkung bzw. 'slow drug release' soll bewirkt werden.

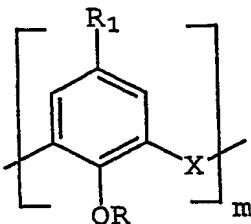
20 Es wird ein 1:1-Komplex gebildet. Die Komplexbildung liegt im Bereich 10^3 .

Dormann, Jörg Martin

Patentansprüche

5 1. Wirkstoff-Trägersystem bestehend aus mindestens einem Trägermolekül aus der Gruppe der Calixarene der allgemeinen Formel I

I



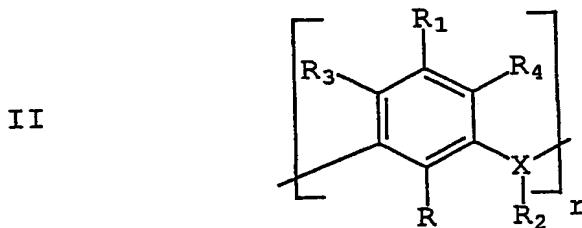
mit R = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin, Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 12 C-Atomen, Aminosäuren, Zucker oder Kronenether,

10 15 R₁ = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin, Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 12 C-Atomen, Sulfonamide, Aminosäuren, Zucker, Kronenether, Cyclodextrine, Purinbasen, Pyrimidinbasen oder Azophenylfarbstoffe,

X = Methylen, S, O, N, P oder Si und

m = 4, 5, 6 oder 8,

20 wobei die aromatischen Systeme Heteroatome aufweisen können und/oder der Resorcinarene der allgemeinen Formel II



mit R = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin, Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 12 C-Atomen oder Aminosäuren,

10

R_1 = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin, Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 12 C-Atomen, Sulfonamide, Aminosäuren, Zucker, Kronenether, Cyclodextrine, Purinbasen, Pyrimidinbasen oder Azophenylfarbstoffe,

R_2 = Alkyl oder Aryl,

X = Methylen, S, O, N, P oder Si,

r = 4, 5, 6 oder 8,

und

R_3 = Hydroxyl und R_4 = H

oder

R_3 und R_4 = O, wobei R_3 und R_4 über Methylen, Ethylen oder Chinoxalin miteinander verbrückt sind,

20

wobei die aromatischen Systeme Heteroatome aufweisen können, sowie mindestens einem Wirkstoff.

2. Wirkstoff-Trägersystem nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass der Träger zur Er-
höhung der Wasserlöslichkeit modifiziert ist,
insbesondere durch Sulfonsäure-, Carbonsäure-,
Amingruppen und/oder Alkohole.
3. Wirkstoff-Trägersystem nach mindestens einem der
vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass der Träger zur Ein-
flußnahme auf die Pharmakokinetik des Systems,
insbesondere durch Sulfonsäure- oder Glucuron-
säuregruppen modifiziert und ein Metabolit zweiter
Ordnung ist.
4. Wirkstoff-Trägersystem nach mindestens einem der
vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass der Träger unter
Freisetzung des Wirkstoffs, insbesondere durch
Aldolasen, Ketolasen, Esterasen und Cytochrom
P 450, enzymatisch zersetzbar ist.
5. Wirkstoff-Trägersystem nach mindestens einem der
vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass der Träger mittels
eines enzymatisch abbaubaren Linkers modifiziert
ist und als Prodrug vorliegt.
6. Wirkstoff-Trägersystem nach mindestens einem der
vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass der Träger mittels
rezeptoranaloger Gruppen modifiziert ist, die
endozytostatisch abbaubar sind.

7. Wirkstoff-Trägersystem nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff kovalent an den Träger gebunden ist.

8. Wirkstoff-Trägersystem nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff über einen Spacer, z.B. Nukleotid- oder Peptid-Spacer, an den Träger gebunden ist.

9. Verwendung von Calixarenen und/oder Resorcinarenen der allgemeinen Formel I oder II nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 als Trägersysteme für Wirkstoffe.